



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation 7 : G01N 21/86</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/19185</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. April 2000 (06.04.00)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07222</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1999 (29.09.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 44 500.8 29. September 1998 (29.09.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MILTNER, Karl [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirchner Strasse 22, D-67227 Frankenthal (DE). RUPPENDER, Uwe [DE/DE]; Ifflandstrasse 7, D-68161 Mannheim (DE). WERSIG, Christian [DE/DE]; Feuerbergstrasse 7, D-67134 Kirkenheide (DE). ZIMMER, Volker [DE/DE]; Wilhelmstrasse 64, D-69221 Dossenheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07222</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1999 (29.09.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 44 500.8 29. September 1998 (29.09.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MILTNER, Karl [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirchner Strasse 22, D-67227 Frankenthal (DE). RUPPENDER, Uwe [DE/DE]; Ifflandstrasse 7, D-68161 Mannheim (DE). WERSIG, Christian [DE/DE]; Feuerbergstrasse 7, D-67134 Kirkenheide (DE). ZIMMER, Volker [DE/DE]; Wilhelmstrasse 64, D-69221 Dossenheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07222</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 29. September 1999 (29.09.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 44 500.8 29. September 1998 (29.09.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MILTNER, Karl [DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirchner Strasse 22, D-67227 Frankenthal (DE). RUPPENDER, Uwe [DE/DE]; Ifflandstrasse 7, D-68161 Mannheim (DE). WERSIG, Christian [DE/DE]; Feuerbergstrasse 7, D-67134 Kirkenheide (DE). ZIMMER, Volker [DE/DE]; Wilhelmstrasse 64, D-69221 Dossenheim (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: METHOD FOR THE PHOTOMETRIC ANALYSIS OF TEST ELEMENTS</p> <p>(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR PHOTOMETRISCHEN AUSWERTUNG VON TESTELEMENTEN</p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1; padding-right: 10px;"> <p>The invention relates to a method for photometrically analysing test elements with a detection zone. Said method is stable in relation to positioning tolerances of the detection zone and comprises the following steps: activating a first light source in order to irradiate a first area of the detection zone and detecting the light reflected by the detection zone or transmitted through the detection zone in order to generate a first detection signal (50); activating a second light source in order to irradiate a second area of the detection zone which is offset from the first area in the direction of the position tolerance and detecting the light reflected by the detection zone or transmitted through the detection zone in order to generate a second detection signal (60); comparing the first and second detection signals and determining whether the first and/or second detection signal was/were obtained by illuminating an area situated completely in the detection zone. The invention also relates to a device for carrying out this method and to a method for the photometric analysis of a test element with identification of a an application of the sample.</p> </div> <div style="flex: 1;"> </div> </div>				

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur photometrischen Auswertung von Testelementen mit einer Nachweiszone, das stabil gegen Positionierungstoleranzen der Nachweiszone ist, mit den Schritten: Aktivierung einer ersten Lichtquelle zur Bestrahlung eines ersten Bereiches der Nachweiszone und Detektion von der Nachweiszone reflektierten oder durch die Nachweiszone transmittierten Lichtes zur Generierung eines ersten Detektionssignales (50); Aktivierung einer zweiten Lichtquelle zur Bestrahlung eines zweiten Bereiches der Nachweiszone, der gegenüber dem ersten Bereich in Richtung der Positionierungstoleranz versetzt ist und Detektion von der Nachweiszone reflektierten oder durch die Nachweiszone transmittierten Lichtes zur Generierung eines zweiten Detektionssignales (60); Vergleich des ersten und des zweiten Detektionssignales und Ermittlung, ob das erste und/oder das zweite Detektionssignal durch Beleuchtung eines vollständig auf der Nachweiszone liegenden Bereiches gewonnen wurde. Die Erfindung betrifft weiterhin eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens, sowie Verfahren zur photometrischen Auswertung eines Testelementes mit Erkennung eines Probenauftrages.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Verfahren zur photometrischen Auswertung von Testelementen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur photometrischen Auswertung von Testelementen mit Nachweiszonen, das stabil gegen Positionierungstoleranzen der Nachweiszone ist.

Die photometrische Auswertung von Testelementen stellt eines der gebräuchlichsten Verfahren zur schnellen Bestimmung der Konzentration von Analyten in Proben dar. Photometrische Auswertungen werden allgemein im Bereich der Analytik, der Umweltanalytik und vor allem im Bereich der medizinischen Diagnostik eingesetzt. Insbesondere im Bereich der Blutglukosedagnostik aus Kapillarblut besitzen Testelemente, die photometrisch ausgewertet werden, einen großen Stellenwert.

Ein allgemeiner Trend bei der Durchführung analytischer Tests ist es, die Probenmengen zu reduzieren. Dies liegt häufig darin begründet, daß nur geringe Probenmengen vorhanden sind. Beispielsweise im Bereich der Blutzuckerbestimmung entnimmt sich der Diabetiker selbst einen Blutstropfen aus der Fingerbeere und eine Verringerung der für den Test notwendigen Blutmenge bringt einen deutlichen Gewinn an Convenience. Dies liegt vor allem daran, daß der Stich zur Blutgewinnung weniger tief gewählt werden kann. Verbunden mit einer Reduktion der Probenmengen ist eine Verkleinerung der Testelemente und insbesondere der Nachweiszonen, in denen die eigentliche Reaktion der Probe mit den Analyten abläuft. Um eine exakte photometrische Auswertung durchführen zu können, ist daher eine präzise Positionierung der Nachweiszone notwendig. Im Stand der Technik sind eine Vielzahl von Testelementhalterungen bekannt, mit denen eine recht genaue Relativpositionierung von Nachweiszone und Meßoptik erfolgt. Beispielsweise sei an dieser Stelle das europäische Patent EP-B-0 618 443 (entsprechend: US-5,424,035) genannt, bei dem eine Positionierung der Nachweiszonen des Testelementes sowohl lateral als auch vertikal zur

Meßoptik erfolgt. Stellvertretend für eine Vielzahl weiterer Analysesysteme, die eine Positionierung von Teststreifen durchführen, sei noch das Dokument EP-A-0 319 922 genannt. Die im Stand der Technik bekannten Systeme arbeiten jedoch mit Nachweiszone, die 5 mm x 5 mm überschreiten. Dementsprechend ist eine Positionierung in der im Stand der Technik bekannten Art und Weise relativ unproblematisch. Wird die Nachweiszone in ihrer lateralen Ausdehnung hingegen verkleinert, so müssen sowohl bei der Produktion der Testelemente als auch bei der Positionierung innerhalb eines Auswertesystems große Anstrengungen unternommen werden, um zu verlässlichen Analyseergebnissen zu gelangen. Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur photometrischen Auswertung von Testelementen vorzuschlagen, mit dem auch Testelemente mit kleinen Nachweiszone verlässlich ausgewertet werden können.

Die vorstehende Aufgabe wird durch ein Verfahren zur photometrischen Auswertung von Testelementen gelöst, bei dem das Testelement in eine Halterung eingebracht wird, in der seine Nachweiszone so positioniert ist, daß sie gegenüber einer Beleuchtungseinheit mit mindestens zwei Lichtquellen angeordnet ist. Nach einem Inkontaktbringen der Nachweiszone mit der zu analysierenden Probe wird eine erste Lichtquelle aktiviert, um die Nachweiszone zu bestrahlen. Von der Nachweiszone reflektiertes oder durch die Nachweiszone transmittiertes Licht wird als erstes Detektionssignal detektiert. Nachfolgend wird eine zweite Lichtquelle aktiviert, mit der ein zweiter Bereich der Nachweiszone bestrahlt wird, der gegenüber dem ersten Bereich in Richtung der erwarteten Positionierungstoleranz versetzt ist. Das von diesem Bereich reflektierte oder durch diesen Bereich transmittierte Licht wird als zweites Detektionssignal detektiert. Die von den beiden Bereichen erhaltenen Detektionssignale werden verglichen und geprüft, welches der Signale durch Beleuchtung eines vollständig auf der Nachweiszone liegenden Bereiches gewonnen wurde. Ein entsprechendes Detektionssignal wird ausgewählt und in prinzipiell bekannter Weise zur Ermittlung der Analytkonzentration ausgewertet.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren, mit dem eine ausreichende Zugabe von Probeflüssigkeit zu dem Testelement bzw. der Nachweiszone schnell erkannt und dem Benutzer rückgemeldet werden kann.

Im Bereich der Analyse mit Testelementen stellt es einen großen Gewinn an Convenience dar, wenn die Zeit zur Aufgabe von Probeflüssigkeit auf ein Testelement verringert werden kann und wenn ebenfalls rückgemeldet wird, ob die aufgegebene Probenmenge ausreichend ist. Bei Testelementen, die mit einem elektrochemischen Prinzip arbeiten, ist es seit einiger Zeit üblich, dem Benutzer anzuzeigen, wenn Probeflüssigkeit in die Auswertezone eingedrungen ist, so daß er mit einer Zugabe von Probe aufhören kann. Bei Testelementen auf elektrochemischem Prinzip ist eine solche Erkennung auf einfache Weise durch eine Leitfähigkeitsmessung möglich. Im Bereich der optischen Vermessung von Testelementen ist eine entsprechend schnelle Auftragserkennung jedoch nicht ohne weiteres möglich. In den Dokumenten US-4,109,261 und EP-A-0 256 806 sind beispielsweise Verfahren beschrieben, bei denen eine Probenaufgabe durch die Optik, die die Messung durchführt, erkannt und als Startsignal für das Abwarten einer Inkubationszeit verwendet wird. Es erfolgt bei den hier beschriebenen Verfahren keine Rückmeldung an den Benutzer, daß er genügend Probeflüssigkeit aufgegeben hat und eine weitere Zugabe beenden kann.

Weiterhin werden bei den beschriebenen Verfahren Optiken eingesetzt, die eine Farbbildung in der Nachweiszone des Testelementes erkennen. Wie aus Figur 7 dieser Anmeldung zu erkennen ist, vergehen zwischen Kontaktierung der Nachweiszone mit Probeflüssigkeit und der beginnenden Farbbildung mehrere Sekunden. Wenn z. B. bei einem Blutzuckertest der Benutzer seinen Finger so lange an das Testelement halten muß, bis eine beginnende Farbbildung erkannt wird, so wird dies von ihm als eine Einschränkung seiner Bewegungsfreiheit empfunden. Daher besteht ein Bedürfnis, die Zeit zur Zugabe bzw. bis zur Erkennung der Probeflüssigkeit zu verringern. In der EP-A-0 166 876 ist beispielsweise ein Blutzuckermeßgerät beschrieben, bei dem eine Probenzugabe erkannt wird, es ist jedoch keine Kontrolle möglich, ob die Probenmenge ausreichend ist.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird daher ein Verfahren vorgeschlagen, das eine schnelle Erkennung eines Probenauftrages auf ein Testelement ermöglicht. Das erfindungsgemäße Verfahren zur photometrischen Auswertung von Testelementen hat folgende Schritte:

- Bestrahlen eines Kontrollbereiches der Nachweiszone,

- Zuführung von Probeflüssigkeit zu der Nachweiszone in der Weise, daß eine erste Zone der Nachweiszone früher in Kontakt mit der Probeflüssigkeit kommt als eine zweite Zone, die lateral von der ersten Zone entfernt ist,
 - Überwachen der von dem Kontrollbereich reflektierten oder durch den Kontrollbereich transmittierten Strahlung,
 - Erkennung einer Anwesenheit von Probeflüssigkeit in dem Kontrollbereich aufgrund einer Veränderung der reflektierten oder transmittierten Strahlung,
 - Bestrahlung eines Nachweisbereiches der Nachweiszone,
 - Detektieren von Strahlung, die von dem Nachweisbereich reflektiert oder durch den Nachweisbereich transmittiert wurde,
 - Auswertung der detektierten Strahlung zur Ermittlung der Konzentration eines Analyten in der Probeflüssigkeit,
- dadurch gekennzeichnet, daß
- bei Erkennen einer Anwesenheit von Probeflüssigkeit in dem Kontrollbereich ein Signal ausgegeben wird, daß die Zuführung von Probeflüssigkeit abgebrochen werden kann.

Im Folgenden wird zunächst das erfindungsgemäße Verfahren zur Kompensation von Positionierungstoleranzen beschrieben.

Eine Vorrichtung, mit der die erfindungsgemäßen Verfahren durchgeführt werden können, besitzt eine Halterung, in der ein Testelement gegenüber einer ebenfalls zu der Vorrichtung gehörenden Beleuchtungseinheit positioniert wird. Als Halterung können im Rahmen der folgenden Erfindung aus dem Stand der Technik bekannte Halterungen, insbesondere die in EP-B-0 618 443 beschriebene Halterung, eingesetzt werden. Trotz der erfindungsgemäßen Vorgehensweise, die zur Stabilisierung der Auswertung gegenüber Positionstoleranzen dient, ist es wünschenswert, mittels der Halterung bereits eine möglichst genaue Positionierung der Nachweiszone zu erzielen. Die Positionstoleranzen lassen sich jedoch

nicht unter eine bestimmte Schwelle senken, was deutlicher wird, wenn die in die Positionstoleranzen hereinspielenden Einzelgrößen betrachtet werden. Auf seiten des Auswertesystems gibt es bereits eine Reihe von Toleranzen für eine relative Positionierung von Halterung und Beleuchtungseinheit. Weitere Toleranzen werden durch die Positionierung des Testelementes innerhalb der Halterung hervorgerufen, zumal ein gewisses Spiel zwischen Testelement und Halterung notwendig ist, um dem Benutzer ein Einführen des Testelementes in den Halter zu ermöglichen. Außerdem unterliegt das Testelement selbst gewissen Herstellungstoleranzen, die insbesondere die Breite des Testelementes betreffen. Schließlich treten noch Toleranzen bei der relativen Lage der Nachweiszone zu dem Testelement bzw. dem Trägermaterial des Testelementes auf. Insbesondere bei Kapillarspalttestelementen kann die Verschiebung der Nachweiszone in Richtung der Breite des Testelementes erheblich sein, worauf weiter unten detaillierter eingegangen wird.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung zur photometrischen Auswertung beinhaltet weiterhin eine Beleuchtungseinheit mit mindestens einer ersten und einer zweiten Lichtquelle. Mit diesen Lichtquellen werden nebeneinander liegende Bereiche der Nachweiszone beleuchtet. Die Lichtquellen sind so angeordnet, daß die Zentren der beleuchteten Bereiche auf der Nachweiszone in Richtung einer zu erwartenden Positionierungstoleranz gegeneinander verschoben sind. Dies kann beispielsweise erreicht werden, indem die Lichtquellen selbst gegeneinander versetzt sind und im wesentlichen senkrecht auf die Nachweiszone strahlen. Die Lichtquellen können jedoch auch so angeordnet sein, daß sie schräg auf die Nachweiszone strahlen und der Abstand der bestrahlten Bereiche im wesentlichen durch die Verkipfung der Lichtquellen gegenüber der Senkrechten relativ zur Nachweiszone erzielt wird. Als Lichtquellen sind prinzipiell die im Stand der Technik für diagnostische Nachweissysteme bekannten Lichtquellen geeignet. Bevorzugt sind Leuchtdioden, da diese einen verhältnismäßig geringen Energieverbrauch aufweisen und ein relativ schmalbandiges Spektrum liefern. Besonders bevorzugt sind miniaturisierte Leuchtdioden, die direkt auf einer Halbleiterplatine aufgebracht werden können. Solche Leuchtdioden sind in Abmessungen erhältlich, die auch ohne zwischengeschaltete Optik zu geeignet großen Leuchtflecken auf der Nachweiszone führen. Vorteilhaft wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung jedoch zusätzlich zu den Lichtquellen eine Optik aus Linsen und gegebenenfalls

auch Blenden eingesetzt. Es ist von Vorteil, die Form der bestrahlten Bereiche der Form der Nachweiszone und den zu erwartenden Toleranzen anzupassen. Bei einer rechteckigen Nachweiszone ist es beispielsweise vorteilhaft, ovale Bereiche oder sogar rechteckige Bereiche zu beleuchten. Dies kann beispielsweise durch geeignete Linsen oder Blenden erreicht werden.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es auch vorgesehen, mehr als 2 Lichtquellen einzusetzen. Ist in einer Richtung der Nachweiszone eine besonders große Positionierungstoleranz zu erwarten, können beispielsweise 3 Lichtquellen eingesetzt werden, die in Richtung der zu erwartenden Positionierungstoleranz versetzte Bereiche auf der Nachweiszone beleuchten. Die vorliegende Erfindung ist auch geeignet, Positionierungstoleranzen in mehr als einer Richtung aufzufangen. Beispielsweise können 4 Lichtquellen verwendet werden, die vier in Form eines Quadrates oder Rechtecks angeordnete Bereiche beleuchten. Mit einer derartigen Anordnung kann eine Fehlmessung durch Positionierungsungenauigkeit sowohl in Richtung der einen Seite des Quadrates als auch in der dazu senkrecht angeordneten Richtung vermieden werden.

Bei einem photometrischen Auswerteverfahren von Testelementen wird eine Probe mit der Nachweiszone des Testelementes in Kontakt gebracht. Das Inkontaktbringen ist so zu verstehen, daß die Proben entweder direkt auf die Nachweiszone aufgegeben werden, oder daß Probe in die Nachweiszone hineintransportiert wird. Letzteres ist insbesondere bei Kapillarspalttestelementen der Fall, bei denen die Probe (in der Regel Kapillarblut aus der Fingerbeere) an den Kapillarspalt herangeführt wird und durch diesen der Nachweiszone zugeführt wird. Es sind auch Ausführungsformen denkbar, bei denen eine feste Probe, beispielsweise durch Reiben eines Vlieses an einem Gegenstand, auf das Vlies aufgebracht wird, und die Probe darauffolgend mittels eines Hilfsfluids aus dem Vlies zur Nachweiszone transportiert wird, wie dies beispielsweise bei einigen Drogenschnelltesten der Fall ist. Weiterhin gibt es Chromatographieteststreifen, bei denen die Probe über saugfähige Materialien in die Nachweiszone hineingebracht wird. Aus dem vorstehend genannten ergibt sich, daß Proben im Sinne der Erfindung in erster Linie Probeflüssigkeiten, wie beispielsweise Blut sind, daß jedoch auch feste Probenmaterialien in Betracht kommen.

Die mit der Nachweiszone in Kontakt gebrachte Probe führt bei Testelementen zu einer detektierbaren Veränderung der Nachweiszone. Die Erzeugung von detektierbaren Veränderungen in Folge der Reaktion eines in der Probe enthaltenen Analyten mit einem Reagenzsystem ist im Stand der Technik hinlänglich bekannt, so daß an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen wird. Für die vorliegende Erfindung ist es jedoch relevant, daß die detektierbare Veränderung mit den verwendeten Lichtquellen und dem verwendeten Detektor ausreichend detektiert werden kann. Dies ist dann der Fall, wenn in der Nachweiszone eine Verfärbung gebildet wird, die von den Lichtquellen emittierte Strahlung absorbiert und somit das transmittierte oder reflektierte Licht schwächt. Es ist jedoch auch der umgekehrte Fall möglich, bei dem ein Farbstoff, dessen Anwesenheit photometrisch detektiert wird, durch die Reaktion des Reagenzsystemes mit einem Analyten zerstört wird und das eigentliche Meßsignal in einer Abnahme der Schwächung des transmittierten oder reflektierten Lichtes liegt. Die Bezeichnung Licht oder Lichtquelle soll im Rahmen der Erfindung dahingehend verstanden werden, daß Wellenlängenbereiche umfaßt sind, die mit optischen Anordnungen anwendbar sind, d. h. neben dem visuellen Bereich auch UV und IR.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können im Stand der Technik hinlänglich bekannte Detektoren, insbesondere Halbleiterdetektoren, eingesetzt werden. Wichtig ist es, den bzw. die Detektoren so auszuwählen, daß von der Nachweiszone reflektierte bzw. durch die Nachweiszone transmittierte Strahlung zu einem Signal führt, wenn der Detektor mit ihr beleuchtet wird. Vorteilhaft können Detektoren eingesetzt werden, die ihr Empfindlichkeitsmaximum im Bereich der reflektierten oder transmittierten Strahlung haben. Gegebenenfalls können auch Filter eingesetzt werden, die selektiv die Meßstrahlung hindurchlassen, um die Detektion gegen Störlichteinflüsse stabiler zu machen.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zunächst eine erste Lichtquelle der Beleuchtungseinheit zur Bestrahlung eines ersten Bereiches der Nachweiszone aktiviert und das während der Aktivierung am Detektor anliegende Signal als erstes Detektionssignal aufgenommen. Daraufhin wird die erste Lichtquelle deaktiviert und die zweite Lichtquelle zur Bestrahlung eines zweiten Bereiches aktiviert, wobei das am Detektor anliegende Signal als zweites Detektionssignal aufgezeichnet wird. Elektrische Schaltungen

und Verfahren zur Aktivierung von Lichtquellen, insbesondere Leuchtdioden, sind im Stand der Technik hinlänglich bekannt. Exemplarisch sei auf das Dokument US-5,463,467 hingewiesen, in dem eine Aktivierung von Leuchtdioden zur Durchführung von photometrischen Analysen beschrieben ist. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es auch vorgesehen, die Lichtquellen mittels Signalen zu aktivieren, die es ermöglichen, Fremdlichteinflüsse aus dem detektierten Signal zu eliminieren, wie dies beispielsweise in der genannten US-5,463,467 beschrieben ist.

Ein wesentlicher Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, die detektierten Signale zu vergleichen und zu ermitteln, welches der Signale bzw. ob beide Signale durch Beleuchtung eines vollständig auf der Nachweiszone liegenden Bereiches gewonnen wurden. Diese Ermittlung kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Findet in der Nachweiszone durch den Analyten eine farbbildende Reaktion statt, so können erstes und zweites Detektionssignal verglichen werden und das stärker abgeschwächte Lichtsignal wird als vollständig auf der Nachweiszone liegend ausgewählt. Wird hingegen eine Reaktion durchgeführt, bei der durch den Analyten Farbe abgebaut wird, so wird als vollständig auf der Nachweiszone lokalisiertes Signal dasjenige ausgewählt, das die geringste Abschwächung erfahren hat. Die beiden genannten Wege können durchgeführt werden, ohne daß an der Nachweiszone vor Reaktion mit dem Analyten eine Messung durchgeführt wurde, um einen Leerwert zu ermitteln. Bevorzugt ist es jedoch im Rahmen der Erfindung, wenn zunächst mit der ersten und zweiten Lichtquelle Messungen an der Nachweiszone vor Reaktion mit der Probe durchgeführt werden. Die so ermittelten Detektionssignale können als Basis sowohl für die Ermittlung, welches Signal auf eine vollständige Lage des bestrahlten Bereiches auf der Nachweiszone zurückgeht, als auch als Basiswert (sogenannter Leerwert) für die Bestimmung der Analytkonzentration verwendet werden. Sind Messungen mit den Lichtquellen an einem noch nicht reagierten Testelement durchgeführt worden, so kann der erfindungsgemäße Ermittlungsschritt vorteilhaft durchgeführt werden, indem für jede Lichtquelle der Signalhub vor und nach Reaktion der Nachweiszone mit der Probe ermittelt und diejenige Lichtquelle zur Ermittlung der Analytkonzentration ausgewählt wird, für die der höhere Signalhub erhalten wurde.

Die Auswahl einer der mindestens zwei Lichtquellen als für die Ermittlung der Analytkonzentration geeignet kann auch erfolgen, ohne daß hierfür ein Inkontaktbringen der Nachweiszone mit der Probe notwendig ist. Dies kann beispielsweise erreicht werden, indem die Nachweiszone aus einem hellen Material besteht und das Testelement im an die Nachweiszone angrenzenden Bereich dunkel ausgestaltet ist. Werden an einem derartigen Testelement Messungen mit erster und zweiter Lichtquelle durchgeführt und verglichen, so kann die Lichtquelle, mit der das höhere Remissionssignal erhalten wird, als geeignet für die Ermittlung der Analytkonzentration ausgewählt werden. Weiterhin ist es möglich, die Nachweiszone zumindest teilweise transparent zu gestalten, während der an die Nachweiszone angrenzende Bereich des Testelementes im wesentlichen lichtundurchlässig ist. Wird nunmehr eine Transmissionsmessung durchgeführt, so kann die Lichtquelle ausgewählt werden, mit der eine höhere Transmission ermittelt wurde. Wurde im Vorangehenden auf ein höheres oder niedrigeres Signal Bezug genommen, so kann damit ein "Rohsignal" gemeint sein, wie es am Detektor bei Aktivierung der Lichtquellen anliegt. Vorteilhaft werden die Rohsignale vor ihrem Vergleich noch korrigiert, d. h. es wird die Beleuchtungsgeometrie sowie die von Lichtquelle zu Lichtquelle schwankende Intensität berücksichtigt. Dies kann beispielsweise durch Normierung der Signale auf die Leerwerte (Quotientenbildung von aktuellem Signal und Signal bei unreaktiertem Testelement oder Standard) erfolgen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur photometrischen Auswertung eines Testelementes, bei dem eine Erkennung des Probenauftrages durchgeführt wird. Bei diesem Verfahren wird zunächst ein sogenannter Kontrollbereich der Nachweiszone eines Testelementes bestrahlt und die von diesem Kontrollbereich reflektierte oder durch den Kontrollbereich transmittierte Strahlung überwacht. Überwachen bedeutet in diesem Zusammenhang, daß zeitlich auseinanderliegende Messungen der reflektierten oder transmittierten Strahlung durchgeführt werden. In der Regel werden Messungen in einem Abstand von Sekundenbruchteilen durchgeführt. Für die Auswahl der Zeitabstände wird in der Praxis so vorgegangen, daß der Zeitabstand zwischen zwei Messungen kleiner gewählt wird als die Zeitverzögerung, mit der die Erkennung einer Meßwertänderung toleriert werden kann. Während der Kontrollbereich überwacht wird, wird zu der Nachweiszone eine

Probeflüssigkeit zugeführt. Erfindungsgemäß erfolgt dies in der Weise, daß eine erste Zone der Nachweiszone früher in Kontakt mit der Probeflüssigkeit kommt als eine zweite Zone, die lateral von der ersten Zone entfernt ist. Der Begriff lateral bezieht sich hierbei auf die Ebene der Nachweiszone. Somit weisen erste und zweite Zone bei Betrachtung der Nachweiszone von der Oberseite einen Abstand zueinander auf. Ein derartiges Heranführen der Probeflüssigkeit an eine Nachweiszone tritt beispielsweise bei Chromatographieteststreifen auf, bei denen die Probe bzw. eine Reaktionslösung der Probe von einer Seite in die Nachweiszone eindringt und die Nachweiszone lateral durchwandert. Weiterhin tritt eine derartige Zuführung der Probeflüssigkeit dann auf, wenn ein Kapillarspalttestelement verwendet wird, bei dem Kapillarspalt und Nachweiszone koplanar angeordnet sind. Dies kann beispielsweise in der Weise erfolgen, daß der Kapillarspalt an einer Kante der Nachweiszone endet und Probeflüssigkeit aus dem Kapillarspalt von dieser Kontaktstelle aus in die Nachweiszone eindringt oder aber der Kapillarspalt kann, wie dies in Figur 1 dargestellt ist, unterhalb der Nachweiszone angeordnet sein. In den genannten Fällen kommt die Probeflüssigkeit mit einer ersten Zone der Nachweiszone früher in Kontakt als mit einer zweiten Zone. In der Figur 6 ist dies durch die Zonen Z1 und Z2 angedeutet. Die Probeflüssigkeit dringt über einen Kapillarspalt, der unterhalb der Nachweiszone (10) angeordnet ist, in Richtung des Pfeiles in die Nachweiszone ein. Hierbei kommt die Zone Z1 eher mit der Probeflüssigkeit in Kontakt als die Zone Z2.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren erfolgt die Erkennung eines Probenauftrages anhand einer Veränderung der reflektierten oder transmittierten Strahlung in dem Kontrollbereich. Eine Veränderung bedeutet in diesem Zusammenhang, daß während des Überwachens eine Signaländerung erfolgt, d. h. von dem unreaktierten Kontrollbereich der Nachweiszone werden andere Transmissions- oder Reflektionssignale erhalten als von einem Kontrollbereich, der mit Probeflüssigkeit durchfeuchtet oder mit Probeflüssigkeit reagiert hat.

Zur Auswertung des Testelementes wird mindestens ein Nachweisbereich der Nachweiszone bestrahlt und von diesem Bereich reflektierte oder durch den Nachweisbereich transmittierte Strahlung detektiert und ausgewertet, um die Konzentration eines Analyten in der Probeflüssigkeit zu bestimmen. Details zur Detektion und Auswertung wurden bereits vor-

stehend für ein erfindungsgemäßes Verfahren zur Kompensation von Lagetoleranzen beschrieben.

Durch das Überwachen des Kontrollbereiches kann früher als bei Messung im Nachweisbereich erkannt werden, wenn Probeflüssigkeit im Kontrollbereich anwesend ist. Bei Erkennen kann ein Signal ausgegeben werden, daß eine Zuführung von Probeflüssigkeit abgebrochen werden kann. Bei einem Kapillarspalttestelement bedeutet dies beispielsweise, daß eine Blutzufuhr zu dem Kapillarspalt abgebrochen werden kann. Hierdurch ist es zum einen möglich, eine unnötige Zufuhr weiterer Probeflüssigkeit zu verhindern und somit die notwendige Probenmenge zu verringern und andererseits kürzt dieses Procedere die Zeit zur Zuführung von Probeflüssigkeit ab, was dem Benutzer entgegenkommt. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann trotzdem sichergestellt werden, daß der Nachweisbereich bzw. die Nachweisbereiche der Nachweiszone ausreichend mit Probeflüssigkeit versehen sind. Hierzu ist es vorteilhaft, wenn der Nachweisbereich näher an der ersten Zone, die zuerst mit Probeflüssigkeit in Kontakt kommt, gelegen ist, als der Kontrollbereich. Die Probeflüssigkeit benetzt das Testelement somit im Bereich der Nachweiszone früher als im Bereich der Kontrollzone und bei Anwesenheit von Probeflüssigkeit im Bereich der Kontrollzone ist sichergestellt, daß auch die Nachweiszone mit Probeflüssigkeit versorgt ist. Erfindungsgemäß ist es weiterhin bevorzugt, wenn der Kontrollbereich (Bereich A in Figur 6) mit einer Strahlung bestrahlt wird, die von der Probeflüssigkeit selbst absorbiert wird. Selbst wenn die Probeflüssigkeit selbst nicht oder nur zum Teil Strahlung absorbiert, tritt bei Befeuchtung der Kontrollzone in der Regel ein Abfall der remittierten oder transmittierten Strahlung auf. Hierdurch kann eine Anwesenheit von Probeflüssigkeit bereits festgestellt werden, noch bevor eine Reaktion mit Reagenzien in der Nachweiszone stattgefunden hat. Aus der Figur 7 ist zu erkennen, daß ein Remissionsabfall im Bereich A der in Figur 6 dargestellten Nachweiszone bereits im Zeitbereich II festgestellt werden kann. Dies beruht darauf, daß eine Durchfeuchtung des Kontrollbereiches A mittels einer 880 nm Leuchtdiode sehr schnell festgestellt werden kann. Die Erkennung einer Befeuchtung dieses Bereiches aufgrund einer in der Nachweiszone gebildeten Farbe wäre erst im Zeitbereich IV möglich gewesen. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit Erkennung eines Probenauftrages liegt der Kontrollbereich bevorzugt auf der Nachweiszone.

Dies reduziert nicht nur die Zeit bis zur Erkennung, sondern ermöglicht auch eine kompakte Bauweise eines derartigen Gerätes, bei dem die optischen Komponenten eng benachbart zueinander angeordnet sein können.

Im Folgenden wird die vorliegende Erfindung anhand einiger Figuren näher erläutert:

Figur 1: Perspektivische und Querschnittsdarstellung eines Kapillarspalttestelementes

Figur 2: Querschnitt durch eine Vorrichtung längs eines eingeschobenen Testelementes

Figur 3: Querschnitt durch eine Vorrichtung quer zum Testelement

Figur 4: Blockdarstellung einer Auswertevorrichtung

Figur 5: Lage bestrahlter Bereiche auf der Nachweiszone

Figur 6: Bestrahlte Bereiche auf der Nachweiszone

Figur 7: Signalverlauf gemessen im Kontrollbereich

Figur 8: Signalverlauf bei Verschiebung des Testelementes

Figur 1A zeigt ein Kapillarspalttestelement in perspektivischer Ansicht. Das Testelement besitzt eine Trägerfolie (2) und eine Deckelfolie (3). Zwischen diesen Folien befindet sich ein Abstandshalter (4), der eine Ausnehmung aufweist, so daß zwischen Trägerfolie und Deckelfolie ein Kapillarspalt gebildet wird. Zur Durchführung eines diagnostischen Testes wird Probeflüssigkeit, in der Regel Kapillarblut, an die Öffnung (5) des Kapillarspaltes herangeführt. Die Probeflüssigkeit wird aufgrund der Kapillarkräfte durch den Kanal hindurchbewegt und erreicht das Reagenzpapier (6). Das Reagenzpapier (6) ist seinerseits ebenfalls auf dem Abstandshalter (4) aufgebracht, so daß bei Anwesenheit von Probeflüssigkeit in dem Kapillarspalt (7) lediglich der mittlere Teil des Reagenzpapieres mit Probe befeuchtet wird und einer Farbbildung bzw. Signalbildung unterliegt. Dieser mittlere Bereich, der zur Bestimmung der Analytkonzentration herangezogen werden kann, wird als Nachweiszone (10) bezeichnet. Die Größe der Nachweiszone beträgt in dem dargestellten Beispiel ca. 2 x 3 mm. Eine derart kleine Nachweiszone wirft meßtechnisch insbesondere

zwei Probleme auf. Zum einen muß von der Nachweiszone ein ausreichend starkes Signal erhalten werden, das eine verlässliche Bestimmung der Analytkonzentration erlaubt und andererseits muß sichergestellt werden, daß bei Auswertung der Nachweiszone keine Remissionsbeiträge von außerhalb der Nachweiszone beitragen. Beide Anforderungen sind in der Praxis eng miteinander verbunden, da man zur Erhöhung des Meßsignales bestrebt sein wird, die Nachweiszone möglichst vollständig zu vermessen, was jedoch bedeutet, daß man Gefahr läuft, Beiträge von außerhalb der Nachweiszone zu erhalten, wenn keine exakte Positionierung der Nachweiszone zur Beleuchtungseinheit sichergestellt werden kann. Das Problem der Positionierung ist bei Kapillarspalttestelementen besonders groß, da die Lage des Kapillarspaltes herstellungsbedingt relativ stark schwankt. Mit der vorliegenden Erfindung ist es jedoch auf einfache Weise möglich, einerseits einen relativ großen Teil der Nachweiszone auszuwerten und andererseits Fehlbeiträge von Bereichen außerhalb der Nachweiszone zu vermeiden.

Figur 2 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung (20) in einer Querschnittsdarstellung längs einem Testelement (1). Die Vorrichtung (20) besitzt einen Kanal, in den ein Testelement (1) eingeschoben werden kann. Figur 2 zeigt die Positionierung eines Testelementes in Auswerteposition. Zur Halterung des Testelementes in dieser Position besitzt die Vorrichtung einen verschiebbar gelagerten Zapfen (21) mit einem nach unten konisch zulaufenden Ende. Bei geeigneter Positionierung befindet sich die Spitze des Zapfens in einer Ausnehmung des Testelementes, so daß das Testelement in Richtung seiner Längsachse fixiert und positioniert wird. Der Zapfen (21) kann auch dazu dienen, die Anwesenheit eines Testelementes bzw. dessen Positionierung elektrisch zu signalisieren. Hierzu wird der Zapfen elektrisch leitfähig ausgeführt und auf der ihm gegenüberliegenden Seite der Vorrichtung ein Kontakt (26) vorgesehen. Ohne ein Testelement wird der Zapfen mittels einer Feder gegen den Kontakt (26) gedrückt und ein elektrischer Kontakt zwischen diesen beiden Elementen hergestellt. Wird nun ein Testelement eingeschoben, so schiebt es sich zunächst zwischen Zapfen (21) und Kontakt (26), so daß der elektrische Kontakt aufgehoben wird. Beim Weiterschieben greift jedoch der Zapfen (21) durch die Nut des Testelementes hindurch und der elektrische Kontakt schließt sich erneut.

In Figur 2 ist weiterhin eine optische Anordnung zur Auswertung des Testelementes dargestellt. In der Auswerteposition ist die Nachweiszone (10) des Testelementes gegenüber einer Linse (22) positioniert, auf deren gegenüberliegender Seite sich die Lichtquellen (23, 24) befinden. Die Lichtquelle (23) dient zur Beleuchtung der Nachweiszone, um eine Analytkonzentration zu ermitteln. Mit der Lichtquelle (24) wird eine Zone auf der Nachweiszone beleuchtet, die weiter von der Zugabeöffnung (5) für Probeflüssigkeit entfernt ist, als die von der Lichtquelle (23) beleuchtete Zone. Mit der Lichtquelle (24) kann demnach das erfindungsgemäße Verfahren zur Erkennung eines Probenauftrages durchgeführt werden. Aufgrund des erforderlichen Grades an Miniaturisierung sind die Lichtquellen (23, 24) als Leuchtdioden ausgeführt, die direkt auf die Halbleiterplatine aufgebracht sind.

Figur 2 zeigt weiterhin einen Halbleiterdetektor (25), der von der Nachweiszone reflektierte Strahlung detektiert.

Die laterale Positionierung des Testelementes in der Vorrichtung kann aus Figur 3 entnommen werden. Das Testelement (1) befindet sich in einem Kanal (30), der eine seitliche Verschiebung weitestgehend verhindert. Aufgrund der Herstellungsschwankungen der Testelemente muß der Kanal (30) so bemessen sein, daß er auch noch die größten zu erwartenden Testelemente aufnehmen kann. Hieraus ergibt sich, daß herstellungsbedingt kleinere Testelemente in dem Kanal (30) nicht ideal positionierbar sind, sondern seitlich verschoben sein können. Um trotzdem für alle Testelemente sicher ein Signal der Nachweiszone messen zu können, das von einem beleuchteten Bereich stammt, der vollständig auf der Nachweiszone liegt, kann das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzt werden. Hierzu besitzt die Vorrichtung die Lichtquellen (23, 23'), die nebeneinander in Querrichtung zum Testelement angeordnet sind. Für die optische Anordnung ist es von Vorteil, wenn eine Abbildung der Lichtquellen mittels einer Linse (22) oder eines Linsensystemes auf die Nachweiszone des Testelementes erfolgt. Die Beabstandung der Lichtquellen zueinander sowie zur Nachweiszone und die Auslegung der Linse (22) sind so gewählt, daß die im Zusammenhang mit Figur 5 weiter unten erläuterten Randbedingungen eingehalten werden.

Figur 4 zeigt eine schematische Blockdarstellung einer Vorrichtung zur photometrischen Auswertung von Testelementen. Die erste Lichtquelle L1 und die zweite Lichtquelle L2 sind nebeneinander angeordnet, so daß sie voneinander verschiedene, jedoch überlappende Bereiche B1 und B2 auf der Nachweiszone (10) beleuchten. Der Detektor (D) empfängt von der Nachweiszone (10) diffus reflektierte Strahlung und leitet das entsprechende Signal an die Steuereinheit (S) weiter. Die Steuereinheit aktiviert die Lichtquellen L1 und L2 nacheinander und registriert die jeweils vom Detektor erhaltenen Signale. Diese Signale werden an die Auswerteeinheit (A) weitergeleitet, wo die Signale miteinander verglichen werden und wie weiter oben beschrieben ein geeignetes Signal ausgewählt wird. Im dargestellten Beispiel liegen beide Bereiche B1 und B2 vollständig auf der Nachweiszone (10), so daß beide zur Berechnung der Analytkonzentration herangezogen werden können. Dementsprechend wird eines der Signale herangezogen, um in bekannter Weise eine Analytkonzentration zu berechnen, welche dann an das Display (DIS) weitergeleitet wird. Im vorliegenden Fall kann auch ein gemitteltes Signal zur Konzentrationsbestimmung dienen.

Figur 5 zeigt einige Beispiele, wie die bestrahlten Bereiche relativ zueinander und relativ zur Nachweiszone angeordnet sein können. Figur 5A zeigt eine besonders bevorzugte Anordnung, bei der die beleuchteten Bereiche B1 und B2 eine ovale Gestalt aufweisen und teilweise überlappen. Im dargestellten Beispiel würde das von dem beleuchteten Bereich B2 detektierte Signal zur Berechnung der Analytkonzentration herangezogen werden, da dieser Bereich vollständig auf der Nachweiszone (10) liegt, wohingegen ein von dem Bereich B1 erhaltenes Signal durch Beiträge von außerhalb der Nachweiszone verfälscht ist. In Figur 5A ist weiterhin ein Koordinatensystem angegeben, das zur vereinfachten Beschreibung der Figuren dienen soll. Bei der in Figur 5A gewählten Anordnung der beleuchteten Bereiche wird darauf abgezielt, eine Lagetoleranz der Nachweiszone in Richtung der X-Achse zu kompensieren. Hierzu werden die Bereiche der Beleuchtung so gewählt, daß eine Verbindungsgerade durch ihre Schwerpunkte im wesentlichen parallel zu der Richtung ist, in der eine Lagetoleranz erwartet wird bzw. aufgefangen werden soll. Figur 5B zeigt eine Ausführungsform, mit der eine Kompensation der Lagetoleranz sowohl in Richtung der X- als auch der Y-Achse möglich ist. Es sind hier 4 beleuchtete Bereiche

gewählt worden, die in Richtung der X- und der Y-Achse gegeneinander versetzt sind. Da die Bereiche B1, B3 und B4 Remissionen mit Anteilen von außerhalb der Auswertezone hervorrufen, wird zur Auswertung der Bereich B2 herangezogen, da dieser vollständig innerhalb der Nachweiszone liegt.

In Figur 5C ist eine Ausführungsform dargestellt, mit der besonders große Lageschwankungen der Nachweiszone in Richtung der X-Achse abgefangen werden können. In Richtung der X-Achse, in der die Lagetoleranz kritisch ist, sind drei Beleuchtungsbereiche gewählt worden, die zueinander beabstandet sind. Wären nur die Bereiche B1 und B2 verwendet worden, so wäre keine geeignete Auswertung möglich gewesen, dies ist jedoch mittels des Bereiches B3 möglich.

Figur 5D zeigt eine weniger bevorzugte Ausführungsform, bei der die beleuchteten Bereiche B1 und B2 nicht überlappen und sogar ein freier Bereich zwischen ihnen besteht. Wie in der Figur dargestellt, können bei dieser Anordnung Lagen auftreten, bei denen weder mit dem einen noch mit dem anderen Beleuchtungsbereich eine exakte Auswertung möglich ist. Dementsprechend ist es im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt, wenn die beleuchteten Bereiche überlappen oder zumindest direkt aneinander angrenzen.

In Figur 5E ist ebenfalls eine weniger bevorzugte Ausführungsform dargestellt. Die beleuchteten Bereiche sind in diesem Fall so groß gewählt, daß sie bei einer mittigen Lage der Nachweiszone beide über die Nachweiszone hinausragen. Eine exakte Auswertung der Nachweiszone ist mit keinem der beiden Bereiche möglich. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es daher bevorzugt, wenn die Gesamtbreite (b) der beiden Lichtquellen kleiner ist als die entsprechende Breite der Nachweiszone. Entsprechend muß auch die Größe jedes einzelnen der Beleuchtungsbereiche kleiner sein als die Nachweiszone. Wie bereits erwähnt, wird man bestrebt sein, die beleuchteten Bereiche so groß wie möglich zu machen, um eine maximale Signalausbeute und damit ein gutes Signal-/Rauschverhältnis zu bekommen. Im Einzelfall muß ein Kompromiß zwischen der Größe der Beleuchtungsbereiche sowie deren Überlappung geschlossen werden, der einerseits sicherstellt, daß bei den zu erwartenden Lagetoleranzen stets einer der beleuchteten Bereiche voll auf der Nachweiszone liegt und andererseits das von einem einzelnen Beleuchtungsbereich er-

haltene Signal groß genug ist, um die notwendige Genauigkeit der Auswertung zu gewährleisten.

Figur 5F zeigt eine Darstellung, mit der die maximal zulässige Lagetoleranz für eine vorgegebene Anordnung bestimmt werden kann. Es sind zwei beleuchtete Bereiche B1 und B2 dargestellt, die in Richtung der Lagetoleranz jeweils die Breite (d) aufweisen. Die beleuchteten Bereiche B1 und B2 überlappen sich in Richtung der Lagetoleranz um die Strecke a, so daß sich eine Gesamtbreite b von $2d - a$ ergibt. In der Grenzlage P1 befindet sich B2 noch vollständig auf der Nachweiszone, während sich in der entgegengesetzten Grenzlage P2 (gestrichelt) der Bereich B1 gerade noch vollständig auf der Nachweiszone befindet. Hieraus ergibt sich, daß die durch die Anordnung maximal tolerierte Lagetoleranz $X - a$ beträgt, wobei X die Breite der Nachweiszone in Richtung der Lagetoleranz ist. Ist somit die Breite X der Nachweiszone bekannt und ebenfalls die maximal auftretende Lageverschiebung von einer Extremlage in die andere (T_{\max}), so kann die notwendige Überlappung a der beleuchteten Bereiche als $X - T_{\max}$ berechnet werden.

Wie bereits ausgeführt, sollte die Breite b; ($b = 2d - a$) kleiner sein als X, um den in Figur 5E dargestellten Fall zu vermeiden. Verallgemeinert auf unterschiedliche Durchmesser (d1, d2) ergibt sich: $d1 + d2 - a < X$. Ist dementsprechend die notwendige Überlappung a in Anbetracht der zu erwartenden Lagetoleranz gewählt worden, so kann hiermit der maximale Durchmesser d (bzw. bei nicht runden Bereichen die Breite) eines einzelnen beleuchteten Bereiches wie folgt berechnet werden: $d = (X + a)/2$. Bevorzugt sollte die maximale Überlappung der Bereiche so gewählt werden, daß sie kleiner als der halbe Durchmesser der Breite ist ($a < (d1 + d2)/2$). Für eine geeignete Wahl der Überlappung ist im Regelfall nicht nur die lineare Überlappung a wichtig, sondern auch das Verhältnis der Größe der überlappenden Fläche (F_a) zur Fläche eines bestrahlten Bereiches (F_B). Experimentell hat sich ergeben, daß F_a/F_B vorteilhaft kleiner als 0,3 ist und besonders vorteilhaft zwischen 0,2 und 0,1 liegt.

Die vorstehenden geometrischen Überlegungen sollen nicht darüber hinwegtäuschen, daß zur Ermittlung der optimalen Verhältnisse in der Regel Experimente notwendig sind. Dies ergibt sich schon daraus, daß die dargestellten beleuchteten Bereiche die wahren Verhält-

nisse nur zum Teil beschreiben können. Im Regelfall wird man davon ausgehen können, daß es sinnvoll ist, mit Bereichen zu kalkulieren, die etwa 90 % der Gesamtintensität beschreiben. Hieraus ergibt sich jedoch, daß ein gewisser Teil an reflektierter Strahlung bereits von außerhalb der Nachweiszone stammt, wenn der eingezeichnete, beleuchtete Bereich randlagig ist. In der Praxis stellt sich weiterhin das Problem, daß die Justage der Lichtquellen produktionstechnisch schwankt und somit ebenfalls Toleranzen in der Überlappung der beleuchteten Bereiche einkalkuliert werden müssen. In der Praxis wird man die Auslegung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung daher bevorzugt so durchführen, daß bei Extremlage mindestens eine der Lichtquellen die Nachweiszone voll bestrahlt und ca. 10 % des Leuchtfleckdurchmessers von der nächstgelegenen Kante der Nachweiszone entfernt ist.

Figur 6 zeigt eine Nachweiszone und die auf ihr bestrahlten Bereiche B1, B2 sowie den Bereich A. Der in Figur 6 dargestellte Pfeil zeigt die Flußrichtung der Probeflüssigkeit in einem Kapillarspalttestelement gemäß Figur 1 an. Demnach kommt die Flüssigkeit zunächst mit der Nachweiszone unterhalb der Bereiche B1 und B2 und darauffolgend mit der Zone A in Kontakt. Vorteilhaft wird die Lage des Bereiches A so gewählt, daß er nicht oder nur zum Teil mit den Bereichen B1 und B2 überlappt. Während eine Auswertung der Bereiche B1 und B2 bevorzugt in einem Wellenlängenbereich durchgeführt wird, in dem Probe als solche nicht, jedoch die in der Nachweiszone gebildete Farbe absorbiert, wird zur Vermessung des Bereiches A bevorzugt eine Wellenlänge eingesetzt, bei der die Probe selbst absorbiert. Im Falle von wässrigen Flüssigkeiten kann zur Auswertung des Bereiches A beispielsweise Infrarotstrahlung verwendet werden, die im Bereich der Wasserbanden liegt. Vorzugsweise wird jedoch eine Wellenlänge im Bereich von 800 bis 950 nm eingesetzt, mit der eine Absorption der Bluteigenfarbe detektiert werden kann. Nach Applikation von Probeflüssigkeit in ein Kapillarspalttestelement gemäß Figur 1 wird im Bereich A fortlaufend gemessen und die durch die Nachweiszone transmittierte oder von der Nachweiszone remittierte Strahlung detektiert. Dies kann mit dem gleichen Detektor erfolgen, mit dem auch später die Auswertung der Bereiche B1 und B2 erfolgt. Vorzugsweise wird jedoch ein spezieller Detektor eingesetzt, der auf den für den Bereich A verwendeten Strahlungsbereich angepaßt ist.

Figur 7 zeigt den mittels Auswertung von Bereich A gewonnenen Signalverlauf über die Zeit. Zum Zeitpunkt 0 wurde Blutflüssigkeit am Kapillarspalt aufgegeben. Während der Zeitspanne I wird im Bereich A für alle Kurven kein nennenswerter Remissionsabfall gemessen. Im Bereich II kann für die Kurven K1, K2 und K3 (Glucosekonzentration: K1: 25 mg / dl; K2 : 250 mg / dl; K 3 : 500 mg / dl), die mit Kapillarblut aufgenommen wurden, ein Remissionsabfall festgestellt werden. Der Remissionsabfall gibt zu erkennen, daß Probeflüssigkeit angekommen ist. Das Gerät kann nunmehr dem Benutzer anzeigen, daß er mit einer Zugabe von Probeflüssigkeit aufhören kann, da zur Durchführung des analytischen Tests ausreichend Flüssigkeit vorhanden ist. Dies hat für den Benutzer den Vorteil, daß mit kleineren Blutmengen gearbeitet und die Applikation zeitlich verkürzt werden kann. Im Bereich IV in Figur 7 ist ein fortschreitender Remissionsabfall zu erkennen, der auf die Bildung von Farbstoff in der Nachweiszone zurückgeht. Wie zu erkennen, wäre eine Anzeige, daß ausreichend Probe vorhanden ist, aufgrund einer Farbbildung in der Nachweiszone erst Sekunden später möglich, da die Farbbildung eine gewisse Zeit beansprucht. Der Zeitgewinn von 3 bis 4 Sekunden stellt für den Benutzer bereits einen recht großen Gewinn an Komfort dar.

In Figur 7 ist weiterhin die Kurve K4 dargestellt, die mittels einer farblosen Glucoselösung und einer Detektion bei 880 nm erhalten wurde. Im Gegensatz zu den Kurven K1, K2 und K3 zeigt diese Kurve keinen wesentlichen Remissionsabfall in den Zeitbereichen II und III, sondern erst im Bereich IV wenn eine Farbbildung einsetzt. Aufgrund des Zeitverhaltens des im Bereich A der Nachweiszone detektierten Signals kann somit unterschieden werden, ob es sich um Probeflüssigkeit, insbesondere Blut, oder eine Glucoselösung zur Kontrolle bzw. Kalibration des Gerätes handelt. Erkennt das Gerät, daß eine Kontrolllösung verwendet wurde, so kann es eine Messung durchführen und sich selbst kalibrieren. Hierzu kann beispielsweise ein Korrekturfaktor verwendet werden, der sich aus dem Quotienten zwischen gemessener Konzentration und wahrer Konzentration der Kontrolllösung errechnet. Spätere Meßwerte können dann vom Gerät automatisch durch Division durch den Korrekturfaktor korrigiert werden. Die wahre Konzentration der Kontrolllösung kann beispielsweise im Gerät abgespeichert sein, insbesondere wenn nur eine entsprechend einge-

stellte Kontrollösung eingesetzt wird oder die Konzentration kann vom Benutzer in das Gerät eingegeben werden.

Figur 8 zeigt zwei am Detektor (25; Fig. 2) gemessene Signalverläufe bei verschiedenen Positionen des Testelementes. Auf der Abszisse der Figur ist die relative Lage des Testelementes in Millimetern angegeben.

Die in der Figur 3 dargestellte Lage des Testelementes (1), bei der sich der Kapillarspalt (5) mittig oberhalb der Linse (22) befindet, stellt die Nullage dar. Positive Werte der Abszisse stellen eine laterale Verschiebung des Testelementes quer zum Kapillarspalt dar. Figur 8 zeigt somit, wie sich das gemessene Signal verhält, wenn das Testelement nicht zentrisch positioniert ist oder/und der Kapillarspalt produktionsbedingt nicht mittig im Testelement angeordnet ist.

Auf der Ordinate sind am Detektor gemessene Signale in willkürlichen Einheiten angegeben. Aufgrund der gewählten und in den Figuren 2 und 3 dargestellten Meßgeometrie wird, vom Testelement diffus reflektierte Strahlung detektiert.

Die in Figur 8 dargestellten Signalverläufe zeigen, daß die Signale in der Nähe der Nullage am höchsten sind. Dies erklärt sich daraus, daß die Messungen an einem weißen Reagenzpapier (6) ohne Probenzugabe durchgeführt werden. Im Bereich des Reagenzpapieres, unter dem sich der Kapillarspalt befindet und der nach Probenzugabe als eigentlicher Meßbereich dient, ist die Remission vor Probenzugabe am höchsten.

Außerhalb dieses Bereiches sind die Remissionen etwas niedriger, obwohl noch Remission vom Reagenzpapier erhalten wird. Dies liegt daran, daß das Reagenzpapier in diesen Bereichen mit farbiger Folie hinterklebt ist.

Kurve 50, die aus Meßpunkten gebildet ist, die als Quadrate dargestellt sind, zeigt den Signalverlauf, wenn die Lichtquelle (23) aktiviert ist. Kurve 60, die aus Meßpunkten gebildet wird, die als Rauten dargestellt sind, zeigt hingegen den Signalverlauf bei Verschiebung des Testelementes, wenn Lichtquelle (23') aktiviert ist.

Aus Figur 8 ist zu entnehmen, daß im Bereich von ca. 0 bis +1 mm eine Messung mit Lichtquelle (23) und im Bereich von ca. -1 bis 0 um eine Messung mit Lichtquelle (23') durchgeführt werden kann. Somit ergibt sich, daß mit der Anordnung eine Lagetoleranz von ± 1 mm abgefangen werden kann.

Patentansprüche

1. Verfahren zur photometrischen Auswertung von Testelementen mit einer Nachweiszone, das stabil gegen Positionierungstoleranzen der Nachweiszone ist, mit den Schritten
 - a) Einbringen eines Testelementes in eine Halterung, so daß die Nachweiszone des Testelementes gegenüber einer Beleuchtungseinheit mit mindestens einer ersten und einer zweiten Lichtquelle positioniert wird, wobei in mindestens einer Richtung eine Positionierungstoleranz der Nachweiszone auftritt,
 - b) Inkontaktbringen einer Probe mit der Nachweiszone, so daß ein in der Nachweiszone befindliches Nachweissystem mit einem in der Probe enthaltenen Analyten zu einer photometrisch detektierbaren Veränderung der Nachweiszone führt,
 - c) Aktivierung der ersten Lichtquelle zur Bestrahlung eines ersten Bereiches der Nachweiszone und Detektion von der Nachweiszone reflektierten oder durch die Nachweiszone transmittierten Lichtes zur Generierung eines ersten Detektionssignales,
 - d) Aktivierung der zweiten Lichtquelle zur Bestrahlung eines zweiten Bereiches der Nachweiszone, der gegenüber dem ersten Bereich in Richtung der Positionierungstoleranz versetzt ist und Detektion von der Nachweiszone reflektierten oder durch die Nachweiszone transmittierten Lichtes zur Generierung eines zweiten Detektionssignales,
 - e) Vergleich des ersten und des zweiten Detektionssignales und Ermittlung, ob das erste und/oder das zweite Detektionssignal durch Beleuchtung eines vollständig auf der Nachweiszone liegenden Bereiches gewonnen wurde und Auswahl des entsprechenden Detektionssignales
 - f) Ermittlung der in der Probe enthaltenen Analytkonzentration durch Auswertung des ausgewählten Detektionssignales.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem das Detektionssignal ausgewählt wird, das eine geringere Intensität aufweist.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem den Schritten c) und d) entsprechende Schritte durchgeführt werden, bevor die Nachweiszone gemäß Schritt b) mit der Probe in Kontakt gebracht wird, um ein erstes und ein zweites Basis-Detektionssignal an einem unbenutzten Testelement zu ermitteln, und bei dem das erste und das zweite Detektionssignal vor der Ermittlung der Analytkonzentration in Schritt f) durch Division durch das entsprechende Basis-Detektionssignales normiert wird.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem der von der ersten Lichtquelle bestrahlte erste Bereich und der von der zweiten Lichtquelle bestrahlte zweite Bereich im wesentlichen gleich groß sind.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem das Testelement ein Kapillarspalt-Testelement ist.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem die Nachweiszone eine Breite X hat und die erste und zweite Lichtquelle so angeordnet sind, daß eine Verbindungsgerade zwischen den Schwerpunkten der mit den Lichtquellen bestrahlten Bereichen im wesentlichen parallel zu der Breite verläuft.
7. Verfahren gemäß Anspruch 5 und 6, bei dem die Breite im wesentlichen senkrecht zum Kapillarspalt angeordnet ist.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 5, bei dem der von der ersten Lichtquelle bestrahlte Bereich und der von der zweiten Lichtquelle bestrahlte Bereich Ovale sind.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 5, bei dem der von der ersten Lichtquelle bestrahlte Bereich und der von der zweiten Lichtquelle bestrahlte Bereich Rechtecke sind.
10. Verfahren gemäß Anspruch 1, 8 oder 9 bei dem erster und zweiter bestrahlter Bereich überlappen.

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, bei dem die maximale Überlappung kleiner als der halbe Durchmesser der bestrahlten Bereiche ist.
12. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem die Nachweiszone eine Breite X hat und eine Verbindungsgerade zwischen erstem und zweitem bestrahltem Bereich im wesentlichen parallel zu der Breite angeordnet ist, der von der ersten Lichtquelle bestrahlte Bereich eine Breite d_1 und der von der zweiten Lichtquelle bestrahlte Bereich eine Breite d_2 aufweist sowie die bestrahlten Bereiche in Richtung der Verbindungsgerade um eine maximale Breite a überlappen, wobei gilt:
$$d_1 + d_2 - a < X.$$
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, bei dem weiterhin gilt:
$$a < (d_1 + d_2)/2$$
14. Verfahren gemäß Anspruch 1, bei dem die Beleuchtungseinheit mindestens eine weitere Lichtquelle aufweist, mit der ein dritter Bereich bestrahlt wird und eine Veränderung der von dem dritten Bereich reflektierten oder transmittierten Strahlung detektiert wird, um eine Anwesenheit von Probe zu erkennen.
15. Verfahren gemäß Anspruch 14, bei dem die mindestens eine weitere Lichtquelle Strahlung in einem von den mindestens zwei Lichtquellen verschiedenen, zweiten Wellenlängenbereich emittiert und eine Detektion transmittierter oder reflektierter Strahlung zum Erkennen einer Anwesenheit von Probe in diesem zweiten Wellenlängenbereich erfolgt.
16. Verfahren gemäß Anspruch 15, bei dem der zweite Wellenlängenbereich im Bereich von 800 bis 950 nm liegt.
17. Verfahren gemäß Anspruch 14, bei dem sich der dritte Bereich auf der Nachweiszone befindet.

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, bei dem die Probe fließend mit der Nachweiszone in Kontakt gebracht wird und der dritte Bereich flußabwärts zu dem ersten und zweiten Bereich liegt.
19. Vorrichtung zur photometrischen Auswertung von Testelementen, beinhaltend:
 - eine Beleuchtungseinheit mit mindestens einer ersten und einer zweiten Lichtquelle,
 - eine Halterung zur Aufnahme eines Testelementes mit einer Nachweiszone in der Weise, daß die Nachweiszone gegenüber der Beleuchtungseinheit positioniert wird,
 - eine Detektionseinheit mit mindestens einem Detektor, der von der Nachweiszone reflektiertes oder durch die Nachweiszone transmittiertes Licht detektiert,
 - eine Steuerungseinheit, die die erste Lichtquelle während einer ersten Aktivierungsphase zur Beleuchtung eines ersten Bereiches der Nachweiszone und die zweite Lichtquelle während einer zweiten Aktivierungsphase zur Beleuchtung eines zweiten Bereiches der Nachweiszone aktiviert und das von der Detektionseinheit während der ersten Aktivierungsphase generierte Signal als erstes Detektionssignal und das während der zweiten Aktivierungsphase generierte Signal als zweites Detektionssignal aufnimmt,
 - eine Auswerteeinheit, die erstes und zweites Detektionssignal vergleicht und ermittelt, ob das erste und/oder das zweite Detektionssignal durch Beleuchtung eines vollständig auf der Nachweiszone liegenden Bereiches gewonnen wurde und ein entsprechendes Detektionssignal auswertet, um die in der Probe enthaltene Analytkonzentration zu ermitteln.
20. Vorrichtung gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Beleuchtungseinheit mindestens eine weitere, dritte Lichtquelle besitzt, die Strahlung in einem von den mindestens zwei Lichtquellen verschiedenen, zweiten Wellenlängenbereich

emittiert und eine Detektion transmittierter oder reflektierter Strahlung in diesem zweiten Wellenlängenbereich erfolgt.

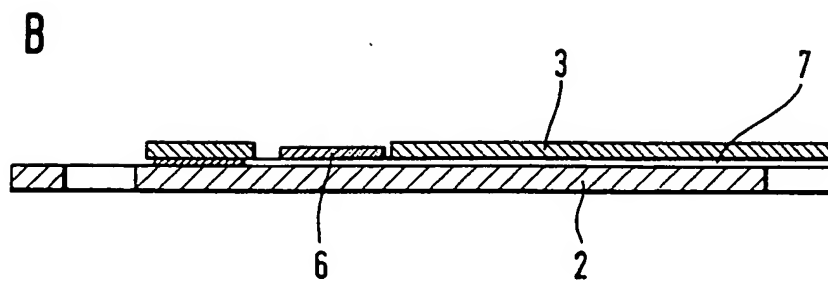
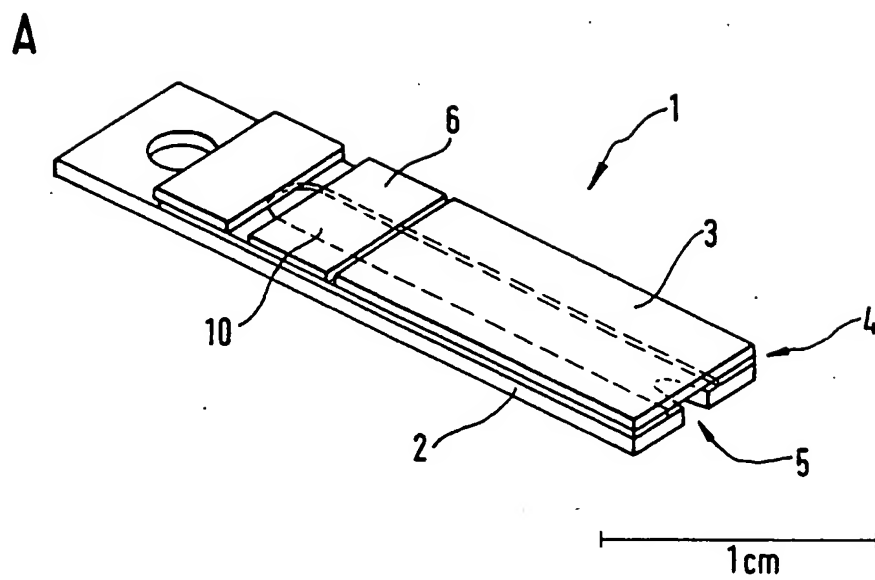
21. Vorrichtung gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Wellenlängenbereich im Bereich von 800 bis 950 nm liegt.
22. Vorrichtung gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die dritte Lichtquelle einen Bereich der Nachweiszone bestrahlt, der nicht mit erstem und zweiten beleuchteten Bereich überlappt.
23. Verfahren zur photometrischen Auswertung eines Testelementes mit Erkennung eines Probenaufrages auf eine flächige Nachweiszone des Testelementes, mit den Schritten
 - Bestrahlen eines Kontrollbereiches der Nachweiszone.
 - Zuführung von Probeflüssigkeit zu der Nachweiszone in der Weise, daß eine erste Zone der Nachweiszone früher in Kontakt mit der Probeflüssigkeit kommt, als eine zweite Zone, die lateral von der ersten Zone entfernt ist,
 - Überwachung der von dem Kontrollbereich reflektierten oder durch den Kontrollbereich transmittierten Strahlung,
 - Erkennen einer Anwesenheit von Probeflüssigkeit in dem Kontrollbereich aufgrund einer Veränderung der reflektierten oder transmittierten Strahlung,
 - Bestrahlen mindestens eines Nachweisbereiches der Nachweiszone,
 - Detektieren von Strahlung, die von dem Nachweisbereich reflektiert oder durch den Nachweisbereich transmittiert wurde,
 - Auswertung der detektierten Strahlung zur Ermittlung der Konzentration eines Analyten in der Probeflüssigkeit,dadurch gekennzeichnet, daß

bei Erkennen einer Anwesenheit von Probeflüssigkeit in dem Kontrollbereich ein Signal ausgegeben wird, daß die Zuführung von Probeflüssigkeit abgebrochen werden kann.

24. Verfahren gemäß Anspruch 23, bei dem das Testelement ein Kapillarspalt-Testelement ist.
25. Verfahren gemäß Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapillarspalt unterhalb der Nachweiszone verläuft.
26. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Nachweisbereich näher an der ersten Zone befindet als der Kontrollbereich.
27. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Bestrahlen des Kontrollbereiches mit einer Strahlung erfolgt, die von der Probeflüssigkeit absorbiert wird.
28. Verfahren gemäß Anspruch 23 oder 27, dadurch gekennzeichnet, daß das Bestrahlen des Nachweisbereiches mit einer Strahlung erfolgt, die von der Probeflüssigkeit im wesentlichen nicht absorbiert wird.
29. Verfahren gemäß Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Signal eine optische und/oder akustische Anzeige ist.

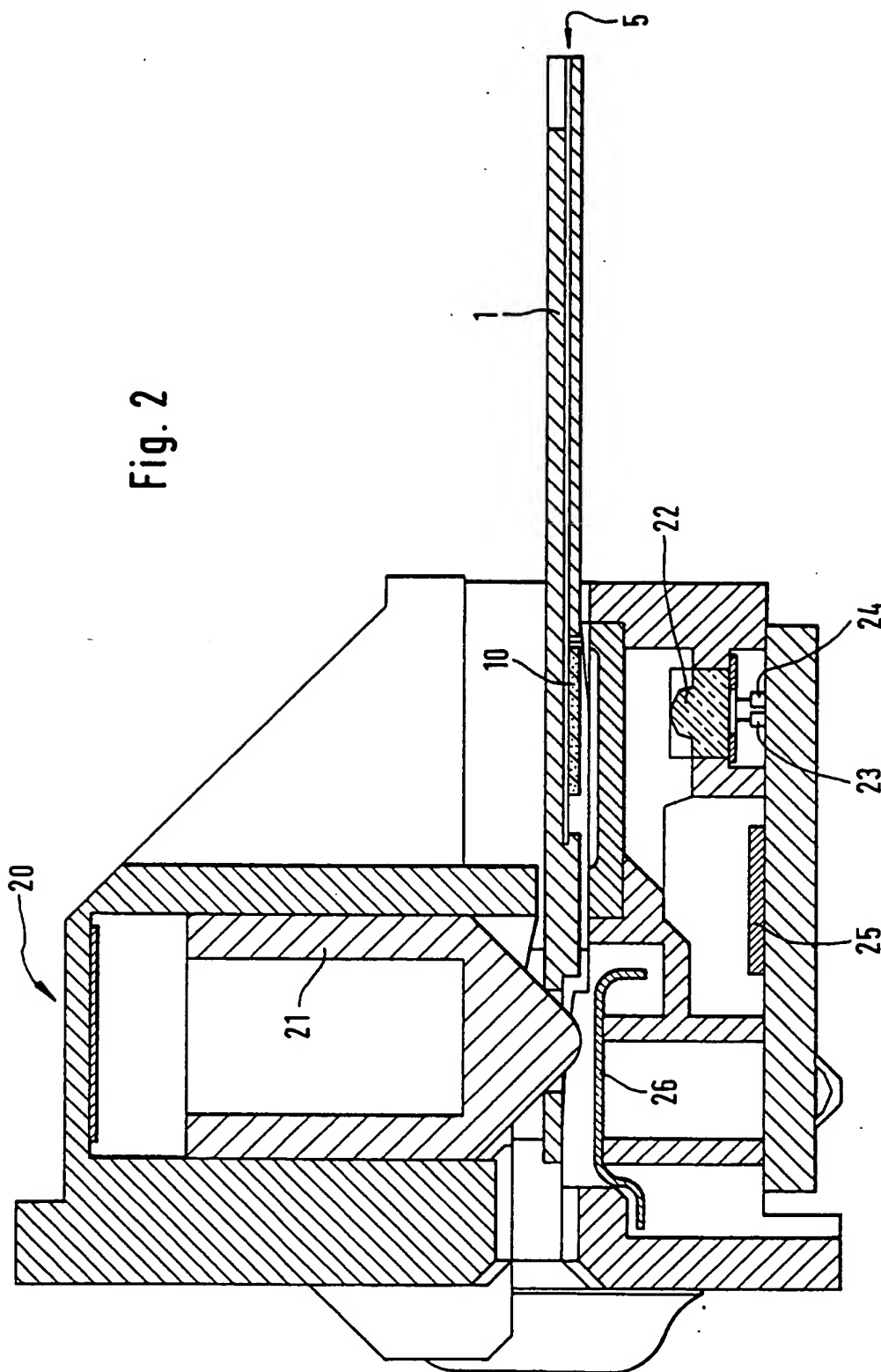
1 / 8

Fig. 1



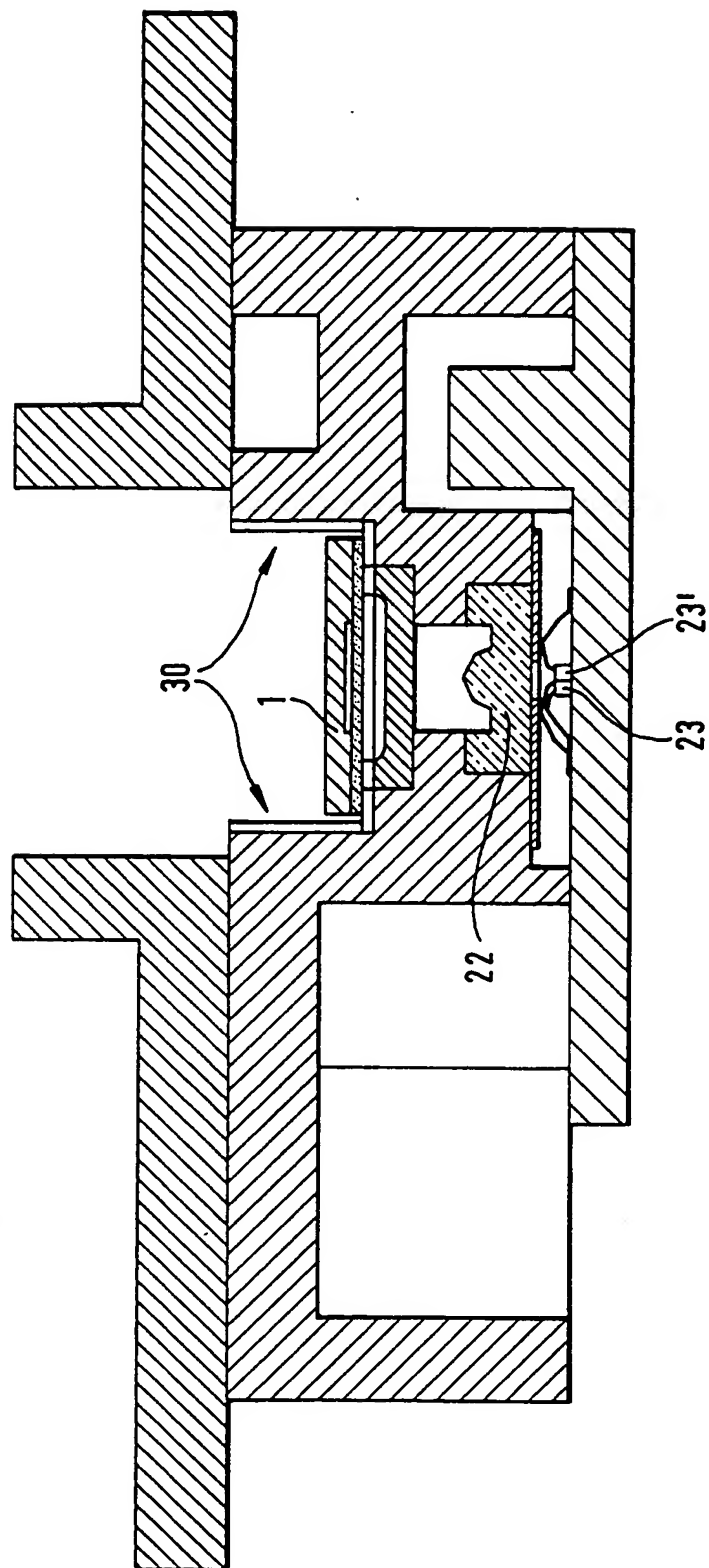
2 / 8

Fig. 2



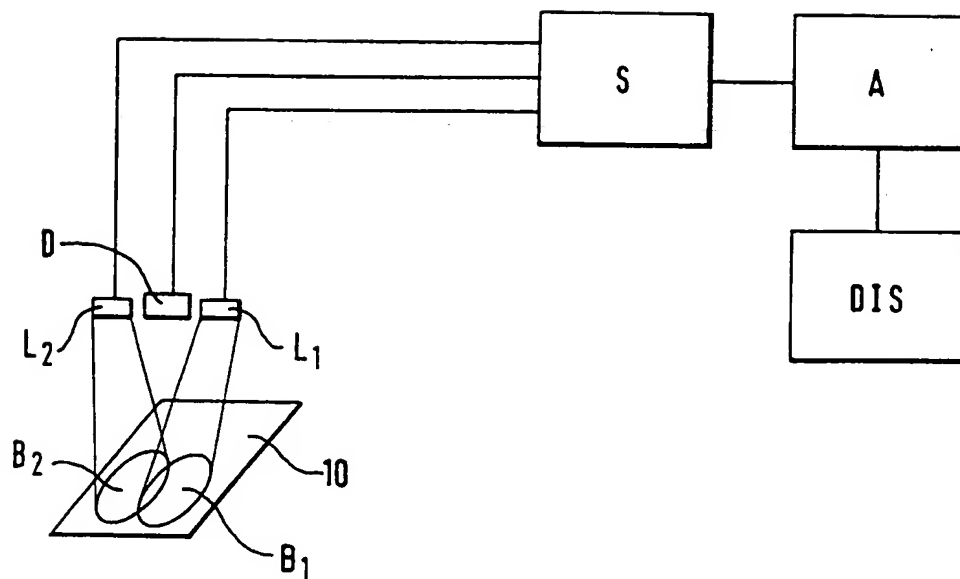
3 / 8

Fig. 3



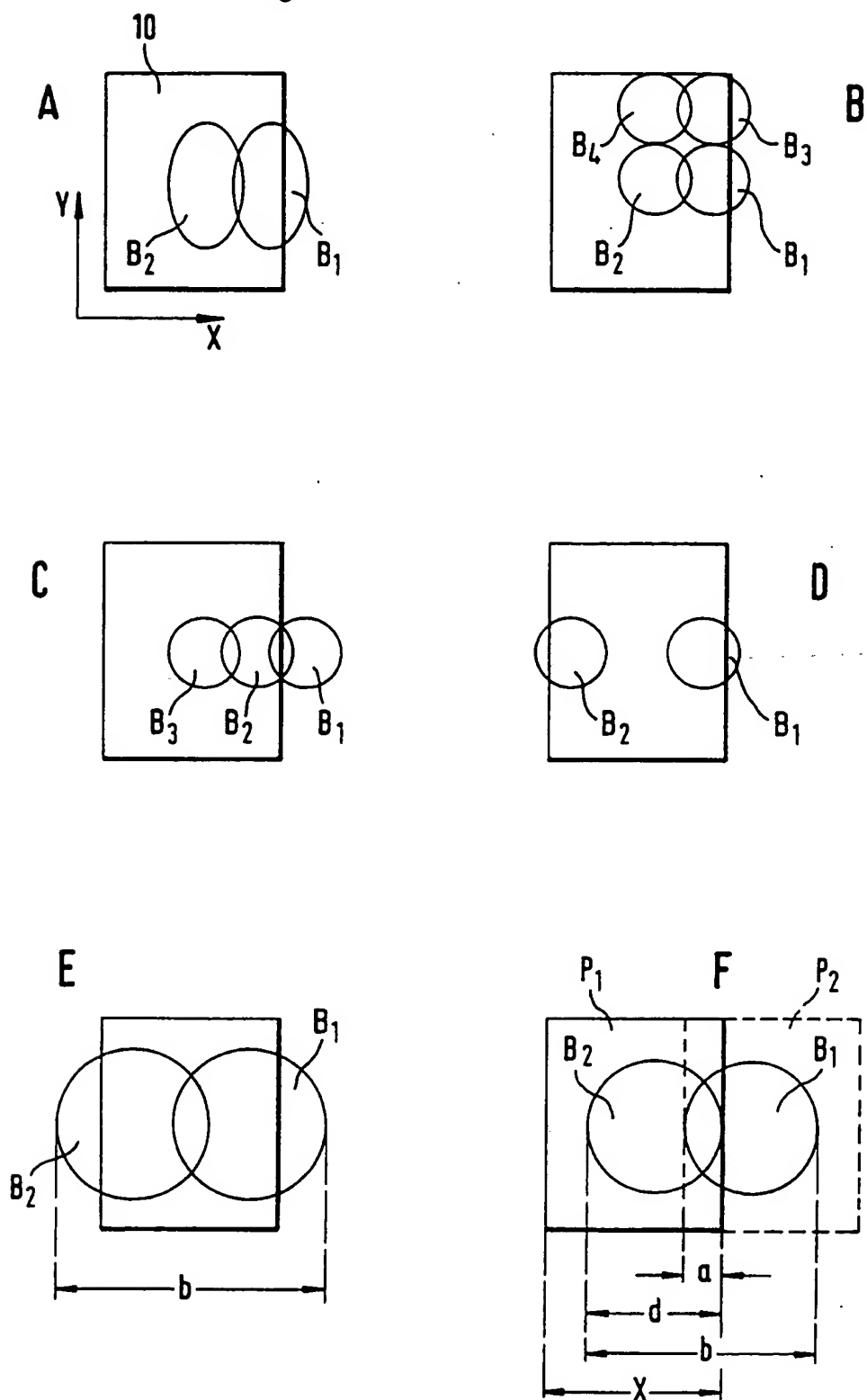
4 / 8

Fig. 4



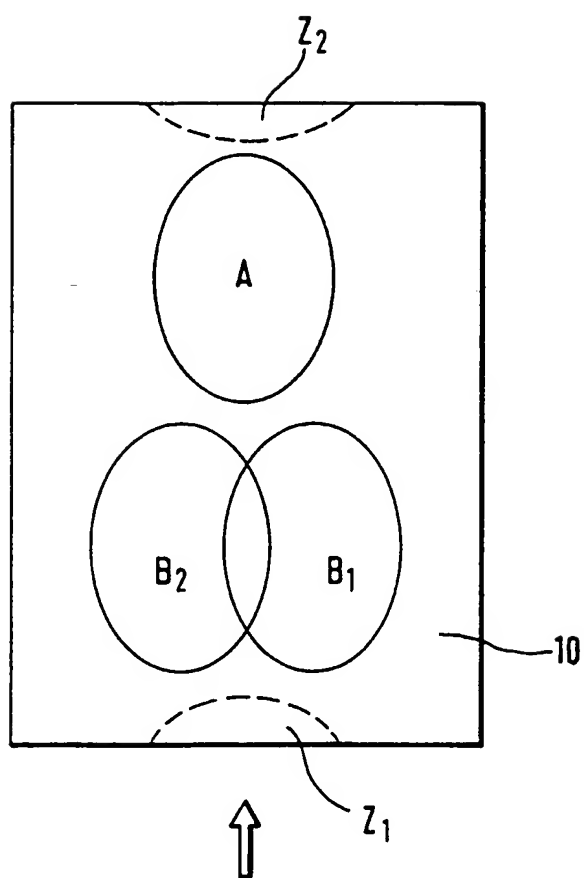
5 / 8

Fig. 5

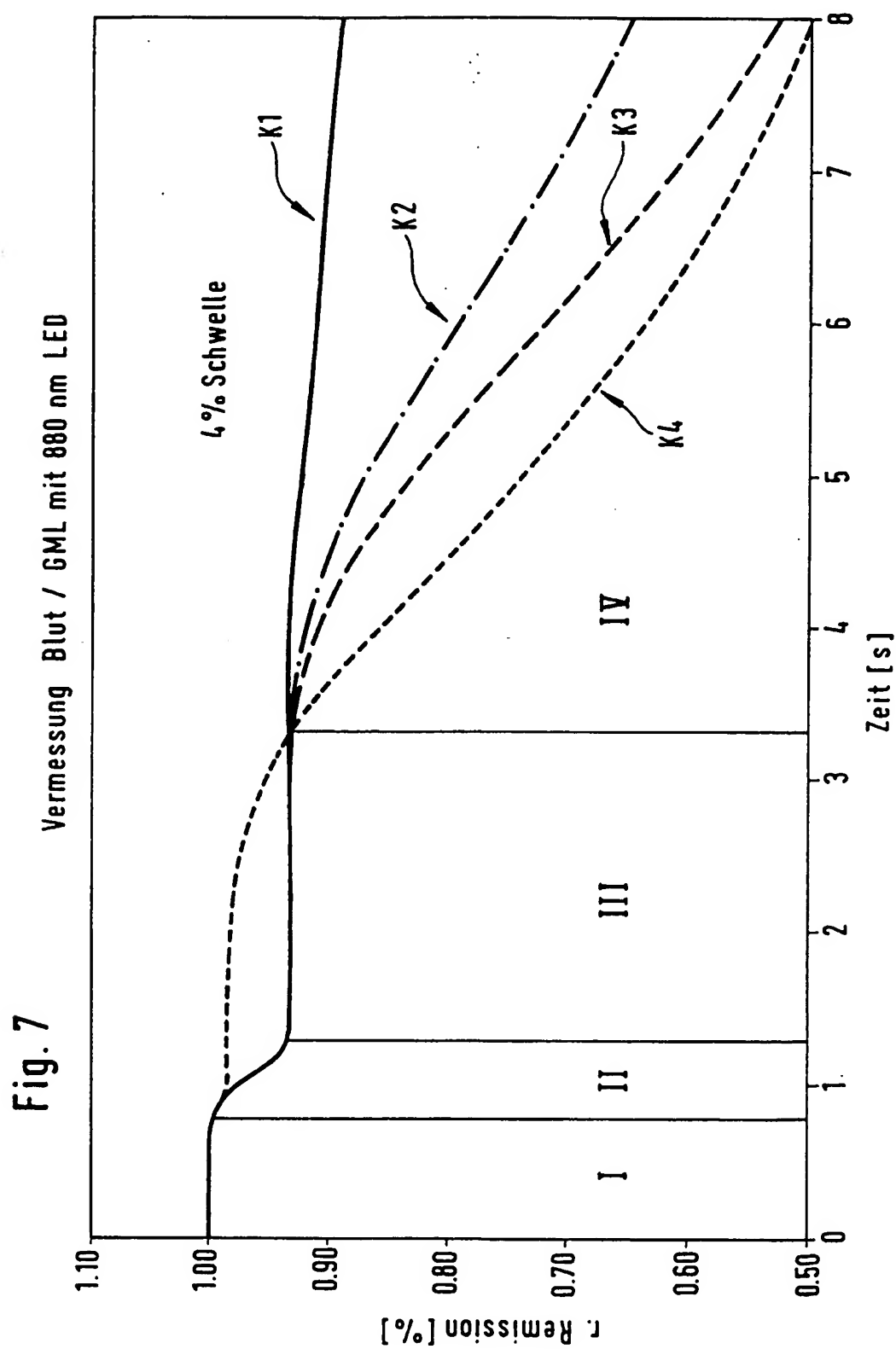


6/8

Fig. 6

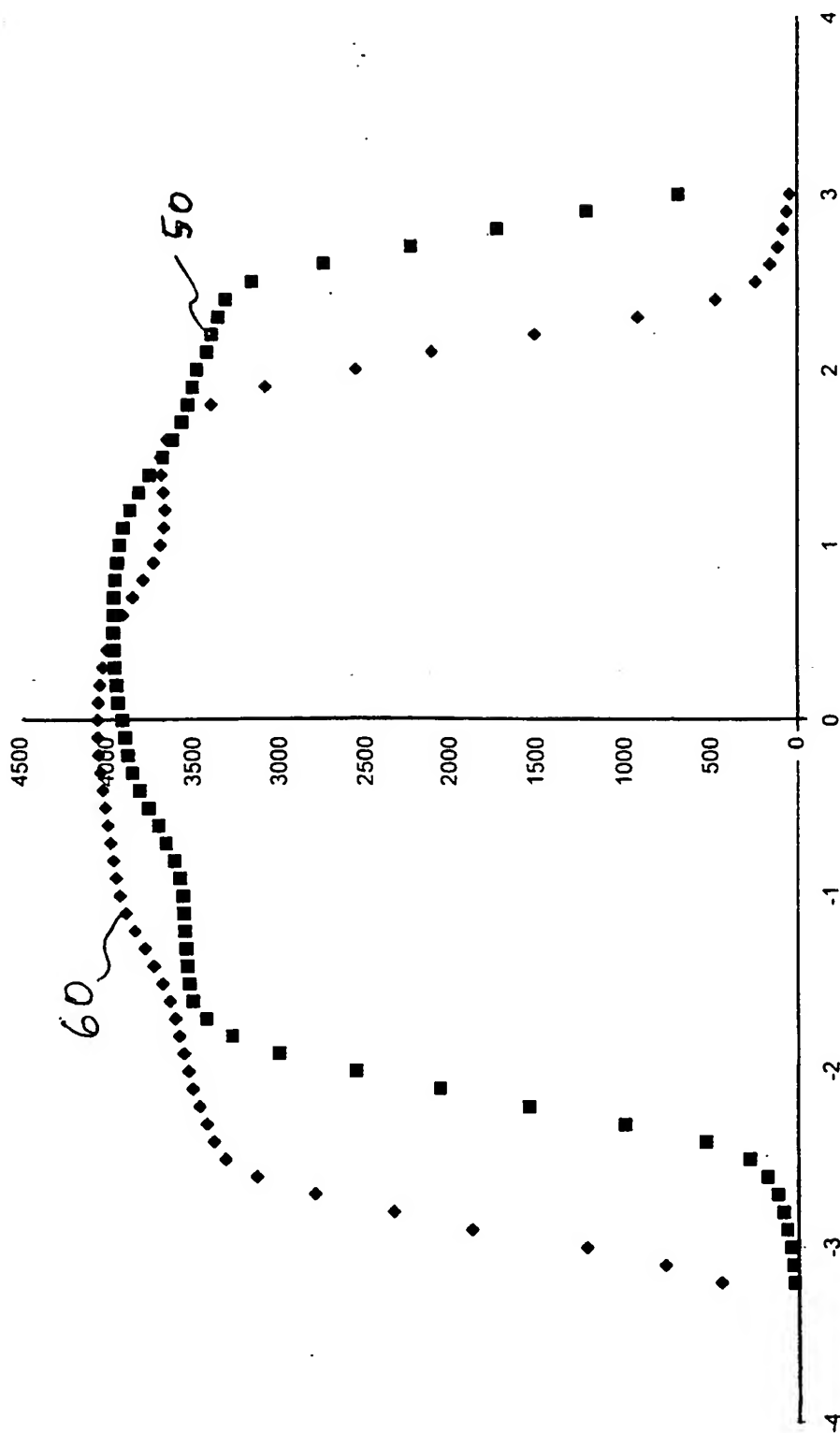


7 / 8



8 / 8

Fig 8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07222

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N21/86

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 196 30 160 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 29 January 1998 (1998-01-29)	1, 3, 4, 6, 8-11, 14-17, 19-22
Y	<p>page 2, line 3 - line 9 page 2, line 17 - line 21 page 2, line 40 - line 49 page 3, line 16 - line 19 page 3, line 66 -page 4, line 11 page 4, line 16 - line 20 page 4, line 36 - line 40 page 5, line 28 - line 43 page 5, line 63 -page 6, line 3 page 7, line 15 - line 27 figures 1,6,8,10</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	5, 7, 23-25, 29

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2000

Date of mailing of the international search report

24/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Navas Montero, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/EP 99/07222

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 397 538 A (STARK HARTMUT ET AL) 14 March 1995 (1995-03-14) column 2, line 27 - line 43 column 2, line 62 -column 3, line 6 ---	5,7
Y	US 5 114 350 A (HEWETT GARY E) 19 May 1992 (1992-05-19) column 1, line 60 -column 2, line 2 column 2, line 27 - line 53 column 6, line 45 - line 61 column 7, line 50 - line 68 column 8, line 15 - line 23 figures 1,8 ---	23-25,29
A	EP 0 165 535 A (MILES LAB) 27 December 1985 (1985-12-27) the whole document -----	1,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07222

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19630160 A	29-01-1998	AU 702209 B	18-02-1999
		AU 2855797 A	29-01-1998
		CA 2210559 A	16-01-1998
		CN 1174996 A	04-03-1998
		EP 0819943 A	21-01-1998
		JP 10073535 A	17-03-1998
US 5397538 A	14-03-1995	DE 4303858 A	11-08-1994
		CA 2115307 A	11-08-1994
		EP 0610673 A	17-08-1994
		JP 6242008 A	02-09-1994
US 5114350 A	19-05-1992	AU 5280690 A	09-10-1990
		EP 0462203 A	27-12-1991
		JP 4504002 T	16-07-1992
		WO 9010869 A	20-09-1990
EP 0165535 A	27-12-1985	AU 554849 B	04-09-1986
		AU 4207685 A	02-01-1986
		CA 1226453 A	08-09-1987
		DE 3584042 A	17-10-1991
		JP 2090317 C	18-09-1996
		JP 7081950 B	06-09-1995
		JP 61013136 A	21-01-1986
		US 4755058 A	05-07-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 99/07222

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N21/86

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 196 30 160 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 29. Januar 1998 (1998-01-29)	1,3,4,6, 8-11, 14-17, 19-22
Y	Seite 2, Zeile 3 - Zeile 9 Seite 2, Zeile 17 - Zeile 21 Seite 2, Zeile 40 - Zeile 49 Seite 3, Zeile 16 - Zeile 19 Seite 3, Zeile 66 -Seite 4, Zeile 11 Seite 4, Zeile 16 - Zeile 20 Seite 4, Zeile 36 - Zeile 40 Seite 5, Zeile 28 - Zeile 43 Seite 5, Zeile 63 -Seite 6, Zeile 3 Seite 7, Zeile 15 - Zeile 27 Abbildungen 1,6,8,10 --- -/--	5,7, 23-25,29



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Januar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/01/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Navas Montero, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07222

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 5 397 538 A (STARK HARTMUT ET AL) 14. März 1995 (1995-03-14) Spalte 2, Zeile 27 - Zeile 43 Spalte 2, Zeile 62 - Spalte 3, Zeile 6 ---	5,7
Y	US 5 114 350 A (HEWETT GARY E) 19. Mai 1992 (1992-05-19) Spalte 1, Zeile 60 - Spalte 2, Zeile 2 Spalte 2, Zeile 27 - Zeile 53 Spalte 6, Zeile 45 - Zeile 61 Spalte 7, Zeile 50 - Zeile 68 Spalte 8, Zeile 15 - Zeile 23 Abbildungen 1,8 ---	23-25,29
A	EP 0 165 535 A (MILES LAB) 27. Dezember 1985 (1985-12-27) das ganze Dokument -----	1,19

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07222

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19630160 A	29-01-1998	AU 702209 B	18-02-1999
		AU 2855797 A	29-01-1998
		CA 2210559 A	16-01-1998
		CN 1174996 A	04-03-1998
		EP 0819943 A	21-01-1998
		JP 10073535 A	17-03-1998
US 5397538 A	14-03-1995	DE 4303858 A	11-08-1994
		CA 2115307 A	11-08-1994
		EP 0610673 A	17-08-1994
		JP 6242008 A	02-09-1994
US 5114350 A	19-05-1992	AU 5280690 A	09-10-1990
		EP 0462203 A	27-12-1991
		JP 4504002 T	16-07-1992
		WO 9010869 A	20-09-1990
EP 0165535 A	27-12-1985	AU 554849 B	04-09-1986
		AU 4207685 A	02-01-1986
		CA 1226453 A	08-09-1987
		DE 3584042 A	17-10-1991
		JP 2090317 C	18-09-1996
		JP 7081950 B	06-09-1995
		JP 61013136 A	21-01-1986
		US 4755058 A	05-07-1988